

**KLINISCHE ERPROBUNG DES PRÄPARATES F 1038
AUF SEINE FETTSPIEGELSENKENDE EIGENSCHAFT**

von
Jörg Florig
aus
Stuttgart



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548828_0073

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

KLINISCHE ERPROBUNG DES PRÄPARATES F 1038 AUF SEINE FETTSPIEGELSENKENDE EIGENSCHAFT

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Jörg Florig
aus
Stuttgart

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. H. Valentin
Referent: Prof.Dr. G. Berg
Korreferent: Prof.Dr. L. Demling
Tag der mündlichen Prüfung: 19. 2. 70

INHALTSVERZEICHNIS

=====

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Einleitung	1
Versuchsanordnung	3
Tabellen	6
Diskussion	13
Zusammenfassung	17
Literaturhinweis	17
Ergänzung	18

Abkürzungsverzeichnis

=====

B_1	Bromthaleintest der Vorperiode
B_2	Bromthaleintest der Nachperiode
Diff.	Differenz $M_2 - M_1$
EFS	Esterfettsäuren
M_1	Mittelwert der Vorperiode
M_2	Mittelwert der Versuchsphase
M_{g1}	Mittelwert aller Mittelwerte der Vorperiode
M_{g2}	Mittelwert aller Mittelwerte der Versuchsphase
Na	Nachuntersuchung
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Einleitung

=====

Als Hyperlipidämien - oder Hyperlipoproteinämien - versteht man eine pathologische Erhöhung der Blutfettwerte. Nach ihren Ursachen unterscheidet man primäre und sekundäre Hyperlipidämien. Letztere sind die Folge einer Grunderkrankung wie Alkoholismus, diabetische Ketoacidose, Dysproteinämien, Fettsucht, Glykogenosen, Hypothyreosen, Leberkrankheiten, Nierenkrankheiten, Pankreatitis u. a. m. Durch Behandlung der Grundkrankheit läßt sich eine völlige Normalisierung der Blutfettwerte erreichen, während primäre Hyperlipoproteinämien als Ausdruck einer eigenständigen, angeborenen oder erworbenen Störung des Stoffwechsels diätetisch und medikamentös nur schwer zu behandeln sind. Da Hyperlipoproteinämien zu Gefäßerkrankungen, Thrombosen und Lebererkrankungen führen können, sucht man nach wirksameren, fettspiegelsenkenden Medikamenten.

Bei den hierzu verwendeten Medikamenten handelte es sich um

1. Nicotinsäure und ihre Derivate.
2. Cholestyramin (ionenaustauschendes Kunstharz mit der Wirkung verminderter Resorption von Cholesterin).

3. Rechtsdrehende Isomere des Schilddrüsenhormons

(Steigerung des Cholesterinabbaus).

4. Heparine, Heparinoide und Clofibrat.

In den Forschungsanstalten der Firma Merck wurde ein neues Präparat, F 1038, entwickelt, das auf seine den Fettspiegel herabsetzende Eigenschaft geprüft werden sollte.

Durch tierexperimentelle Untersuchungen konnte die antiatherosklerotische und fettspiegelsenkende Wirkung des Flavanoids F 1038 nachgewiesen werden. So ließ sich zum Beispiel im Hyperlipämie-Test über 14 Tage eine dosisabhängige Senkung des Gesamtcholesterins feststellen. Gesamtlipide und Neutralfette unterschieden sich bei einer Dosierung von 10 mg/kg signifikant von dem Gehalt an Gesamtlipiden und Triglyceriden im Serum der Kontrolltiere. Bei endokrinologischen Untersuchungen an Ratten konnten nach einmaliger und nach neuntägiger peroraler Verabreichung im Allen-Doisy-Test an kastrierten Ratten Cornifikationen des Vaginalepithels ausgelöst werden. Kontrollversuche an Kastratinnen zeigen aber nur noch eine geringe Restoestrogenaktivität.

Versuchsanordnung

=====

Die klinische Prüfung wurde an dreiundzwanzig Patienten, neunzehn Männern und vier Frauen, vorgenommen; bei 18 Patienten konnten die Versuchsreihen vollständig abgeschlossen werden. Davon waren acht Patienten 20 - 29, vier 30 - 39, zwei 40 - 49, vier 50 - 59, drei 60 - 69 und zwei über 70 Jahre alt. Beim Versuch unterschieden wir die Vorperiode und die Nachperiode (ohne Medikamenteneinnahme) von der Versuchsphase mit dreimaliger Einnahme von je 10 mg F 1038 täglich. Wöchentlich einmal wurden während des ganzen Testes folgende Parameter bestimmt: Gesamtlipide, Gesamtcholesterin, Triglyceride, Esterfettsäuren, SGPT, alkalische Phosphatase, Blutdruck und Körpergewicht.

Die Vorperiode umfaßte 2 Untersuchungen, zu Beginn der ersten und zweiten Woche. Daran schloß sich die eigentliche Versuchsphase an, die mindestens vier aber höchstens acht Wochen dauerte. An ihrem Beginn lagen somit drei Untersuchungen vor, die nicht durch die Einnahme von F 1038 beeinflußt wurden. Nach Beendigung der Versuchsphase folgte

vierzehn Tage später noch eine Nachuntersuchung. Neben den schon oben erwähnten wöchentlichen Untersuchungen bestimmten wir je einmal in der Vor- und in der Nachperiode eine Elektrophorese, einen Urinstatus, ein großes Blutbild und einen Bromthaleintest. Die Patienten wurden nicht nach besonderen Gesichtspunkten ausgewählt. Sie sollten eine möglichst regelmäßige Lebensweise einhalten und durften in keiner Phase des Tests andere Lipidsenker, lipidhaltige Medikamente, Appetitzügler, Sulfonylharnstoffe, Biguanide oder Hormonpräparate einnehmen.

Folgende Tests wurden angewandt:

Für Gesamtcholesterin und Gesamtlipide die entsprechenden Merckoteste. Für Neutralfette der Biochemica-Test von Boehringer Mannheim. Für Esterfettsäuren der Haury-Test. Für SGPT und die alkalische Phosphatase die Monoteste von Boehringer.

Folgende Normalwerte wurden zugrunde gelegt:

Gesamtlipide: 400 - 1000 mg%

Gesamtcholesterin: 120 - 260 mg% bei 15 - 30 jährigen

130 - 300 mg% bei über 30 jährigen

Esterfettsäuren:	0,8 - 1,2 maeq/100 ml
Neutralfette:	10 - 140 mg% bei - 29 jährigen
	10 - 150 mg% bei 30 - 39 jährigen
	10 - 160 mg% bei 40 - 49 jährigen
	10 - 190 mg% bei 50 - 59 jährigen
SGPT:	- 12 mU/ml
alkalische Phosphatase:	20 - 48 mU/ml

Patient	Vorperiode			Versuch mit F 1038 3 x 1 tag ¹								Mittelw. M ²	Diff.	Nachunters.
	1.	2.	3.	M ¹	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.		
1	650	1870	540	1033	870	590	710	560	700				- 347	688
2.	700	655	585	647	800	815	635	590	585				+ 38	470
3.	1390	985	1550	1308	1420	1190	1000	1500	1500				- 133	1207
4.	1050	920	1250	1077	705	1225	1035	735	1136				- 110	540
5.	-	650	455	552	540	334	480	507	585				- 63	942
6.	795	1350	770	972	1652	797	845	-	1196	1069			+ 132	880
7.	985	880	800	-	-	-	-	-	-	-			-	-
8.	930	938	860	909	-	769	-	980	1060	-			+ 34	880
9.	940	1112	974	-	946	-	-	-	-	-			-	-
10.	1050	1323	1323	1234	1140	-	-	1290	1110	-			- 54	1090
11.	1457	1218	1350	1342	1550	1470	1120	1430	1500	-			+ 52	1140
12.	2180	1400	1250	1610	870	1140	1150	1280	940	-			- 526	1150
13.	1590	1350	1770	1583	1830	730	2020	2100	1600	1520			- 10	1450
14.	1220	1120	1200	1190	1420	1610	1255	1750	1330	-			+ 325	-
15.	900	930	885	915	472	1010	860	1360	1250	880			+ 69	920
16.	834	-	1050	944	1080	1050	990	-	-	-			+ 96	-
17.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			-	-
18.	1090	1310	1060	1153	1100	-	930	1230	-	1290	1440		+ 57	1300
19.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			-	-
20.	-	-	-	-	1180	-	-	-	-	-			-	-
21.	1220	1770	1140	1377	840	-	1980	1280	1330	1240			- 211	1030
22.	1210	1020	1100	1110	1210	850	1380	1130	980	860	1010		- 64	1210
23.	1250	-	1480	1305	1110	30	1000	-	850	1070	1070		- 223	720
Gesamt														1076
Mittelw.														M ²
M ¹ 91														M ²

Gesamt in mg²

Abkürzungen siehe Seite 11

Die Differenz von M¹ und M² zeigt eine Erniedrigung der Gesamtlipide um etwa 4,5 %

Patient	M1	M2	Diff.
2	647	685	+ 38
5	552	489	- 63
6	972	1104	+ 132
8	909	943	+ 34
15	905	974	+ 69
16	944	1040	+ 96
	821	972	+ 51
	M _{g1}	M _{g2}	

Patient	M1	M2	Diff.
1	1033	686	- 347
3	1308	1175	- 133
4	1077	967	- 110
10	1234	1180	- 54
11	1342	1404	+ 62
12	1610	1084	- 526
13	1593	1573	- 20
14	1180	1505	+ 325
18	1153	1210	+ 57
21	1377	1166	- 211
22	1110	1046	- 64
23	1365	1142	- 223
	1264	1178	- 86
	M _{g1}	M _{g2}	

Getrennte Betrachtung der Normo- und Hypolipämiker zeigt eine scheinbar sinkende Wirkung auf erhöhte Werte der Gesamtlipide um 6,9 %

Patient	M1	M2	Diff.
1	0,93	0,95	+ 0,02
2	0,88	0,92	+ 0,04
5	0,69	0,70	+ 0,01
10	0,97	1,37	+ 0,40
22	1,20	1,86	+ 0,66
	0,93	1,16	+ 0,23
	M _{g1}	M _{g2}	

Patient	M1	M2	Diff.
3	2,10	1,51	- 0,59
4	1,55	1,46	- 0,10
6	1,25	0,94	- 0,31
8	1,21	1,23	+ 0,02
11	1,62	1,43	- 0,19
12	2,06	1,74	- 0,32
13	1,32	1,49	+ 0,17
14	2,58	1,96	- 0,62
15	1,26	1,44	+ 0,18
18	1,84	2,14	+ 0,30
21	1,58	2,04	+ 0,46
23	3,43	1,18	- 2,25
	1,84	1,55	- 0,29
	M _{g1}	M _{g2}	

Bei Patienten mit erhöhten EFS stellt man eine deutliche Senkung um 15,76 % fest.

Patient	M1	M2	Diff.
1	105	105	+ 0
2	68	80	+ 12
4	171	245	+ 75
5	55	54	- 1
6	146	118	- 28
8	102	123	+ 21
10	175	144	- 31
11	165	151	- 14
13	189	154	- 35
15	175	164	- 11
21	185	283	+ 98
	134	148	+ 14
	M _{g1}	M _{g2}	

Patient	M1	M2	Diff.
3	224	229	+ 5
12	291	260	- 31
14	282	235	- 47
16	218	300	+ 82
22	198	311	+ 113
	243	267	+ 24
	M _{g1}	M _{g2}	

Es ist keine normalisierende Wirkung von F 1038 auf den Neutralfettspiegel erkennbar.

Patient	Vorperiode			Mittelw.	Versuch mit F 1038 3 x 1 tägl.								Mittelw.	Diff.	Nachunters.	
	1.	2.	3.		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.				
1.	195	148	165	170	173	168	164	145	187				167	-	3	166
2.	174	162	158	165	183	180	164	134	152				163	-	2	149
3.	298	313	408	340	262	280	212	346	310				282	-	58	260
4.	207	204	243	218	207	164	205	190	133				180	-	38	117
5.	147	117	176	147	127	109	146	130	146				132	-	15	114
6.	240	234	270	248	310	210	253	-	281	271	273		266	+	18	224
7.	246	201	191	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-
8.	183	273	254	237	-	278	183	246	168	-	-		219	-	18	226
9.	189	247	303	-	219	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-
10.	184	197	124	168	247	-	261	234	231	-	-		243	+	75	212
11.	434	160	438	344	426	412	378	359	519	-	-		419	+	75	439
12.	373	307	285	322	279	261	259	411	304	-	-		303	-	19	302
13.	652	586	429	556	510	563	539	612	480	567	586		551	-	5	327
14.	306	410	393	370	462	383	394	370	350	-	-		392	+	22	-
15.	284	326	225	278	264	277	364	322	364	286	-		313	+	35	273
16.	302	-	271	286	-	256	264	166	300	-	-		246	-	40	-
17.	450	432	335	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-
18.	355	280	302	312	367	-	240	380	-	413	310	389	358	+	46	405
19.	375	392	265	-	-	-	310	336	437	640	651		-	-	-	-
20.	230	310	289	-	243	264	-	-	-	-	-		-	-	-	-
21.	360	403	330	364	206	240	316	340	365	310	-		236	-	68	318
22.	255	257	251	254	257	246	268	210	214	202	224		232	-	22	267
23.	332	-	302	317	323	281	253	254	249	232	265	226	260	-	57	236
				283										279		
				M ₁										M ₂		

Gesamtcholesterin in mg %

Praktisch keine Veränderung des
Cholesterinspiegels unter F 1038

Patient	Vorperiode			Mittelw.	Versuch mit F 1038 3 x 1 tagl.								Mittelw.	Diff.	Na.	Alt+er o. Pat.	
	1.	2.	3.		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.					
1.	111,5	117,7	98,4	106	109,4	101,8	-	55,4	158,2	-	-	-	106	+	0	239,9	30
2.	81,5	60,6	63,2	68	-	-	73,8	66,6	100,0	-	-	-	80	+	12	47,1	26
3.	241,6	-	206,1	224	221,3	269,8	167,9	255,0	234,2	-	-	-	230	+	6	401,5	38
4.	77,6	173,3	262,9	171	-	208,8	297,2	246,4	232,3	-	-	-	246	+	14,1	170,1	27
5.	63,2	47,2	-	55	89,0	55,5	46,2	-	26,9	-	-	-	54	-	1	174,2	24
6.	117,8	147,8	173,5	146	99,4	93,4	196,9	-	93,3	77,8	139,0	-	118	-	28	187,7	55
7.	122,8	70,7	111,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22
8.	90,9	128,0	88,3	102	-	116,2	115,3	170,8	88,0	-	-	-	123	+	21	101,0	25
9.	180,0	104,9	-	-	55,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26
10.	140,8	89,2	115,0	115	-	180,1	122,0	130,0	-	-	-	-	144	+	29	-	24
11.	218,1	111,1	-	165	125,0	-	-	120,0	239,0	-	-	-	161	-	4	107,7	54
12.	435,2	146,0	-	291	-	330,4	221,0	253,4	-	-	-	-	168	-	23	246,1	60
13.	-	159,0	219,8	189	-	-	172,2	135,0	147,4	211,5	104,0	-	154	-	35	115,0	60
14.	319,9	243,8	-	282	249,0	249,0	314,0	212,0	166,0	-	-	-	238	-	44	165,0	55
15.	260,1	129,3	136,0	175	197,0	138,0	135,0	184,0	136,0	197,0	-	-	164	-	11	20,7	57
16.	-	103,0	243,0	218	-	229,0	257,0	-	385,0	-	-	-	300	+	82	-	34
17.	181,0	127,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30
18.	-	-	-	-	368,0	-	-	299,0	-	255,0	810,0	-	-	-	-	232,0	43
19.	216,0	149,0	429,0	-	-	-	582,0	429,0	549,0	566,9	-	-	-	-	-	-	27
20.	333,0	-	431,0	-	337,0	355,0	-	-	-	-	-	-	283	-	-	-	70
21.	222,0	-	148,0	185	227,0	233,0	200,0	-	-	473,0	-	-	-	+	98	178,0	73
22.	-	185,0	211,0	198	304,7	335,0	335,0	481,0	253,0	265,0	204,0	-	311,	+	113	398,0	60
23.	255,9	-	-	-	200,0	223,0	176,0	163,0	149,0	203,0	134,5	-	-	-	-	205,0	48
Mittelw.				M1	M2											186	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2											168	
Mittelw.				M1	M2												

Patient	Vorperiode			Versuch mit F 1038 3 x 1 tägl.								Mittelw. M2	Diff.	Nachunters.
	1.	2.	3.	M1	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.		
1.	-	0,97	0,89	0,93	1,08	0,86	1,03	0,78	1,02				+ 0,02	0,93
2.	-	0,91	0,85	0,88	1,04	1,05	0,87	0,75	0,88				+ 0,04	0,92
3.	2,16	-	2,14	2,10	1,54	1,70	1,15	1,73	1,45				- 0,59	1,57
4.	1,39	1,27	2,01	1,56	1,32	1,26	1,75	1,95	1,03				- 0,10	1,01
5.	0,74	0,70	0,64	0,69	0,79	0,59	0,66	0,80	0,65				+ 0,01	-
6.	1,24	1,33	1,19	1,25	0,67	0,98	-	-	0,74	1,11	1,19		- 0,31	1,1
7.	1,53	0,82	-	1,21	-	-	-	-	-	-	-		-	-
8.	0,62	1,11	1,90	1,21	-	1,20	1,50	1,10	1,13	-	-		+ 0,02	-
9.	1,24	2,60	1,37	-	1,12	-	-	-	-	-	-		-	-
10.	0,79	1,16	-	0,97	1,50	-	1,40	1,20	1,40	-	-		+ 0,40	1,44
11.	1,76	1,49	-	1,62	1,50	1,73	1,70	0,65	1,55	-	-		- 0,19	1,56
12.	2,50	1,80	1,87	2,06	2,21	0,71	1,88	1,80	2,10	-	-		- 0,32	1,70
13.	-	1,80	0,84	1,32	1,61	-	0,80	0,80	1,50	2,47	1,78		+ 0,17	1,88
14.	2,00	2,25	3,50	2,58	2,30	2,47	1,53	1,53	-	-	-		- 0,62	1,74
15.	1,20	1,40	1,19	1,26	-	1,50	1,52	1,30	-	-	-		+ 0,18	1,46
16.	2,80	-	1,68	-	-	-	-	-	1,97	-	-		-	-
17.	2,60	1,77	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-
18.	1,69	1,39	-	1,84	2,00	-	-	2,09	-	1,84	2,62		+ 0,30	2,77
19.	3,23	-	2,83	3,03	-	-	0,91	7,46	-	5,56	17,27	9,62	+ 5,21	9,97
20.	-	2,20	2,36	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-
21.	1,77	1,86	1,43	1,85	1,44	-	2,35	2,34	-	2,04	-		+ 0,19	0,72
22.	-	1,62	0,78	1,20	2,24	1,48	2,80	2,60	1,53	0,87	1,43		+ 0,66	2,57
23.	3,18	-	3,68	3,43	-	1,13	0,94	1,38	1,25	1,23	1,31	1,02	- 2,25	1,48
				1,65 M ₁									+ 0,16 M ₂	

Alle Werte zusammengefaßt zeigen
einen Anstieg der Esterfettsäuren.
Siehe Tabelle 2

Esterfettsäuren in mmol/100 ml

Patient	Versuch mit F 1038 3 x 1 tägl.										Mittelw.	Diff.	Na.	Bronchalein
	1.	2.	3.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.			
1.	41	14	11	5	11	9	9	9				9	- 13	11
2.	5	9	14	9	9	5	5	7				7	- 2	9
3.	14	25	16	18	9	5	9	9				9	- 9	9
4.	14	23	20	18	5	5	7	5				8	- 11	10
5.	7	14	9	7	7	5	5	5				6	- 4	9
6.	11	5	9	7	9	11	-	11	11			10	+ 2	7
7.	5	7	7	-	-	-	-	-	-	9		-	-	-
8.	7	11	7	-	7	5	5	7	-	-		6	- 2	9
9.	11	16	5	23	-	-	-	-	-	-		-	-	-
10.	9	11	9	14	-	5	16	14	-	-		12	+ 2	12
11.	14	11	9	15	17	17	16	17	-	-		16	+ 5	36
12.	6	5	4	6	4	5	10	9	7	-		7	+ 2	9
13.	13	-	12	12	10	7	5	5	7	3		6	- 2	5
14.	4	4	11	6	9	9	11	11	11	-		12	+ 6	6
15.	6	7	10	10	23	8	14	11	18	-		14	+ 6	8
16.	7	5	5	6	14	5	5	5	-	-		7	+ 1	-
17.	40	27	14	-	-	-	-	-	-	-		8	-	-
18.	11	8	7	9	-	9	7	-	7	8		-	- 1	9
19.	27	30	20	-	-	10	-	-	-	-		-	-	-
20.	30	28	26	-	16	-	6	6	7	-		-	-	-
21.	17	16	18	11	13	9	6	3	5	4		5	- 8	4
22.	37	10	10	-	8	4	6	3	5	4		5	- 14	-
23.	9	-	9	6	3	5	4	5	7	6	7	5	- 4	4
											9			
											M ₉₂			
											11			
											M ₉₁			
											9			
											0,21			
											0,17			
											0,13			
											0,34			
											0,21			
											-			
											0,14			
											-			
											0,24			
											0,18			
											0,26			
											-			
											0,37			
											-			
											0,32			
											0,35			
											0,54			
											0,17			
											0,28			
											0,14			
											0,31			
											1,25			
											0,45			
											-			
											0,25			
											3,38			
											0,20			
											0,21			
											0,99			
											-			
											0,45			
											-			
											-			
											0,12			
											0,39			

SPT in ml/m

Durch F 1038 keine Änderung der SPT. Die Bronchaleinste zeigen eine geringe Erhöhung der Bronchaleinste.

Patient	Vorperiode			Versuch mit F 1038 3 x 1 tgl.								Mittelw.	Diff.	Nachunters.	
	1.	2.	3.	Mittelw.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.				8.
1.	30	24	24	26	23	-	29	24	21				24	- 2	32
2.	38	38	29	35	34	32	40	32	26				33	- 2	33
3.	39	35	41	38	30	34	39	34	33				34	- 4	40
4.	52	48	47	49	51	46	43	38	47				45	- 4	40
5.	24	23	21	23	26	22	24	35	30				27	+ 4	27
6.	32	38	35	35	30	29	39	-	34	33			32	- 3	35
7.	31	32	31	-	-	-	-	-	-	-			-	-	-
8.	30	30	32	31	-	31	26	37	25	-			30	- 1	24
9.	43	38	35	-	48	-	-	-	-	-			-	-	-
10.	36	40	35	37	38	-	33	42	33	-			36	- 1	27
11.	25	36	-	30	32	29	33	32	28	-			31	+ 1	21
12.	28	30	23	27	26	26	28	70	25	-			35	+ 8	-
13.	54	-	58	56	51	43	48	48	41	43			46	- 10	44
14.	40	62	42	47	52	52	47	-	62	-			53	+ 3	40
15.	48	52	42	47	36	38	38	36	38	31			36	+ 11	40
16.	30	34	34	32	36	34	36	29	30	-			32	+ 0	-
17.	92	70	52	-	-	-	-	-	-	-			-	-	-
18.	-	78	34	36	36	-	44	46	-	40	42		42	+ 6	40
19.	53	45	41	-	-	-	54	56	50	55	59		-	-	60
20.	37	32	32	-	30	34	-	-	-	-	-		-	-	-
21.	90	98	80	83	40	65	60	52	54	52	-		54	- 35	48
22.	47	44	35	42	36	36	34	36	34	27	32		33	- 9	33
23.	58	-	42	50	-	34	-	30	39	-	34	28	33	- 17	42
	36														
	M ₀₁														

alkalische Phosphatase

Keine Erhöhung der alk.
Phosphatase unter F 1038

Diskussion

=====

Aus den Werten der Vorperiode errechnet sich der Mittelwert M_1 , aus den Werten der Versuchsphase der Mittelwert M_2 . Die Differenz M_1 und M_2 erlaubt Rückschlüsse auf Veränderungen, die bei der Einnahme des Medikamentes F 1038 eintreten. Außerdem wurden noch die Gesamtmittelwerte M_{g1} und M_{g2} aus den Mittelwerten M_1 und M_2 bestimmt. Auf diese Weise konnten die im Versuch angestellten Untersuchungen über das Verhalten der Gesamtlipide, des Gesamtcholesterins, der Neutralfette, der Esterfettsäuren, der SGPT und der alkalischen Phosphatase tabellarisch aufgeschlüsselt werden.

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Gesamtlipide. Bei zehn von achtzehn Patienten ergab sich eine Verringerung der Werte unter dem Einfluß von F 1038. So sank M_{g1} von 1127 mg% um ungefähr 4,5 % auf M_{g2} mit 1076 mg% ab. Faßt man die Mittelwerte M_1 über 1000 mg% und unter 1000 mg% getrennt in zwei Gruppen zusammen, so zeigt sich in Tabelle 2 bei den Hyperlipämikern eine Senkung der Gesamtlipide um 6,8 % von $M_{g1} = 1264$ mg%

auf $M_{g2} = 1178 \text{ mg\%}$, während bei den die Gruppe 1 umfassenden Normolipämikern M_{g1} von $821 \text{ mg\%}$ auf $872 \text{ mg\%}$ ansteigt, wobei sich aber hier M_{g2} noch im Normalbereich $400 - 1000 \text{ mg\%}$ bewegt. F 1038 senkt die erhöhten Gesamtlipide in begrenztem Maße bis zur Norm. Es wirkt normalisierend.

Der Gesamtcholesterinspiegel im Serum wird, wie aus Tabelle 3 ersichtlich ist, von F 1038 kaum beeinflusst. So bleibt M_{g1} ($283 \text{ mg\%}$), verglichen mit M_{g2} ($279 \text{ mg\%}$), praktisch unverändert. Ein besonderer Einfluß auf die erhöhten Gesamtcholesterinwerte läßt sich nicht feststellen.

Der Gesamtmittelwert M_{g1} der Neutralfette steigt beträchtlich von $168 \text{ mg\%}$ auf $186 \text{ mg\%}$ an (Tabelle 4). Besonders kräftig ist der Anstieg bei den Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten (Tabelle 2).

Die Werte der Esterfettsäuren bewegen sich ebenfalls nach oben, und zwar von M_{g1} $1,65 \text{ maeq/100 ml}$ auf $1,81 \text{ maeq/100 ml}$ (Tabelle 5). Überraschenderweise kommt es bei den Patienten der Gruppe 2 mit erhöhtem Esterfett-säurespiegel (Tabelle 2) zu einer deutlichen Senkung

von 1,84 maeq/100 ml auf 1,55 maeq/100 ml um ungefähr 15,76 %, während bei den Patienten der Gruppe 1 mit normalem Esterfettsäurespiegel M_{g1} von 0,93 maeq/100 ml auf M_{g2} mit 1,16 maeq/100 ml ansteigt, dabei aber noch im Bereich der Normalwerte 0,8 - 1,2 maeq/100 ml bleibt (Tabelle 2). Es wäre noch in weiteren Untersuchungen nachzuprüfen, ob der Einfluß von F 1038 auf die Esterfettsäuren sich in einer Veränderung der Phosphatidfraktion ausdrückt.

Zur Kontrolle, ob es durch das Flavanoid F 1038 zu einer Schädigung der intrazellulären Zellschranken der Leber kommt, wurde regelmäßig die Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) bestimmt (Tabelle 6). Im Laufe des Versuchs fiel die SGPT von 11 mU/ml auf 9 mU/ml. Ebenso wie die SGPT gibt die alkalische Phosphatase (Tabelle 7) keine Auskunft über ein pathalogisches Geschehen während des Versuchs.

Der Durchschnittswert M_{g1} der alkalischen Phosphatase sank von 41 mU/ml auf 36 mU/ml. Mit einer Ausnahme trat bei allen Probanden eine vermehrte Bromsulfaleinretention auf. (Siehe folgende Aufstellung).

Patient	Erstuntersuchung	Nachuntersuchung
1	0,21	0,38
2	0,17	0,24
3	0,13	0,19
4	0,17	0,34
5	0,20	0,21
8	0,18	0,26
10	0,32	0,35
11	0,17	0,54
12	0,28	0,14
13	0,16	0,31
14	0,78	1,25
15	0,26	0,45
18	0,20	0,21
23	0,12	0,39

Aus diesen Zahlen wird klar ersichtlich, daß die regelmäßige Einnahme von F 1038 über 4 - 6 Wochen die Bromsulfalein-Clearance beeinträchtigt. Die Retentionsteste lagen mindestens 9 Wochen auseinander.

Zusammenfassung:

=====

Das Präparat F 1038 ergab bei der klinischen Prüfung folgende Resultate:

1. Eine geringfügige Senkung der Gesamtlipide,
2. eine Senkung des Esterfettsäure-
spiegels bei Patienten mit erhöhten Werten,
3. keinen normalisierenden Einfluß auf die
Triglyceride,
4. keine pathologische Änderung der SGPT und alka-
lischen Phosphatase, sowie
5. einen deutlichen Anstieg der Bromsulfaleinretention.

Literatur:

=====

G. Schlierf und W. Kahlke: Die Therapie der primären
Hyperlipidämien

Dtsch. med. Wschr. 7, 1969, 94 Jg, 329

Ergänzung:

=====

Die vorliegenden Untersuchungen stellen den Teil einer an verschiedenen Universitäten durchgeführten Gesamtstudie dar, deren Ergebnisse gesondert und gemeinsam ausgewertet wurden.

In der folgenden Tabelle wurden die Differenzen der Gesamtmittelwerte der Behandlungsphase mit der Vorphase zwischen Erlanger-Studie und Gesamtstudie getrennt wiedergegeben und zwar für Gesamtcholesterin, Triglyceride, Esterfettsäuren und die alkalische Phosphatase.

	Gesamtstudie	Erlanger-Studie
Gesamtcholesterin	- 0.5159	- 0.6816
Triglyceride	+ 37.2875	+ 0.0998
EFS	+ 28.1236	- 27.4256
alkal. Phosphatase	+ 1.2321	+ 0.1529

Vergleicht man die an der Medizinischen Klinik Erlangen ermittelten Resultate mit denen des Gesamtergebnisses, so ergibt sich folgender Sachverhalt:

Bei einer größeren Fallzahl (Gesamtstudie) erkennt man einen deutlichen Anstieg der Triglyceride und Esterfettsäuren unter Verabreichung von F 1058. Eine fettspiegelsenkende Wirkung läßt sich bei keinem der Parameter statistisch sichern. Die in der Erlanger-Studie erhaltenen Daten sprechen für eine geringe Wirkung des Präparates, die sich in einem Abfall der erhöhten Esterfettsäuren und der Gesamtlipide bemerkbar macht. Die Unterschiede sind wahrscheinlich darin begründet, daß das Material homogener war und deshalb eindeutigere Ergebnisse zeitigte.

Es ist mir ein Bedürfnis, Herrn Professor Dr. med.
L. Demling meinen aufrichtigen Dank für die Über-
lassung des Themas zum Ausdruck zu bringen.

Gleicherweise möchte ich Herrn Professor Dr. med G. Berg
für die mir gewährte große Unterstützung bei der Aus-
führung der Arbeit danken.

L e b e n s l a u f =====

Am 20. September 1942 wurde ich als drittes Kind des Diplomkaufmanns und Diplomhandelslehrers Dr. rer. oec. Georg Florig und seiner Ehefrau Toni, geborene Geisert, in Stuttgart geboren.

In den Jahren 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule und anschließend bis zum Abitur im Frühjahr 1963 das humanistische Theodor-Heuss-Gymnasium in Heilbronn a.N. Danach studierte ich in Erlangen und Wien Medizin. Im Wintersemester 1968/69 legte ich in Erlangen mein Staatsexamen ab. Vom April 1969 bis September 1969 war ich als Medizinalassistent in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Brackenheim tätig. Seit 1. Oktober 1969 arbeite ich im Rahmen meiner Ausbildung als Medizinalassistent an der Kinderklinik der Stadt Heilbronn.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
